

Dirençli vernal keratokonjunktivit olgularında topikal siklosporin A tedavisinin değerlendirilmesi

Evaluation of the topical cyclosporin-A therapy in patients with persistent vernal keratoconjunctivitis

Gönen BAŞER¹, Uğur ÜNSAL²

¹Özel Deniz Hastanesi

²Batıgöz Göz Sağlığı Merkezi

ÖZ

Tedaviye dirençli Vernal Keratokonjunktivit, göz kapaklarını ve gözün ön segmentini tutan ve görmeyi tehdit edebilen yangısal bir hastalıktır. Topikal Siklosporin A tedavisi bu durumda kullanılabilecek önemli bir tedavi alternatiftir. Çalışmamızda, bu tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Yaşları 8 ila 17 arasında değişen yedi erkek hastamızın bulgularını, hastalık seyrini ve tedaviye yanıtlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Hastaların sübjektif yakınmaları ve hastalık tablosu bir hafta sonra gerilemeye başladı. Bir ay sonunda kornea ve göz kapağındaki inflamasyon gerilemeye başladı. Üç ayın sonunda hastaların sübjektif yakınmaları tamamen kayboldu ve kapak altlarında Vernal Keratokonjunktivit hastalığı için tipik olan “kaldırım yaşı” görünümünü folliküler hipertrofiye bıraktı. Hastaların izlemi hâlen devam etmektedir. Topikal Siklosporin A tedavisinin dirençli Vernal Keratokonjunktivit olgularında yan etki insidansı düşük ve güvenilir olduğunu, ancak hastalığı ne kadar süre ile kontrol altında tutabildiği ve nüks oluşumunu ne oranda azalttığına ileri araştırmalarda gösterilmesi gerektiğine inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Siklosporin A, vernal keratokonjunktivit, oküler inflamasyon

ABSTRACT

Persistent vernal keratoconjunctivitis is a chronic, inflammatory and sight-threatening disease of the eyelid and anterior segment of the eye. Topical cyclosporine-A treatment is an important alternative in these situations. In our study we aimed to evaluate effectiveness of this treatment. We evaluated retrospectively symptoms, signs, disease progression, and their response to treatment in our 7 male patients ages ranging between 8, and 17 years. The complaints and the symptoms of our patients started to regress one week later. At the end of one month inflammation of cornea, and eyelids started to regress. Three months later, subjective complaints disappeared completely and the cobblestone formation typical for vernal conjunctivitis disappeared and converted to follicular hypertrophy. The patients are still under follow-up in our clinic. Our belief is that topical cyclosporine-A is a well-tolerated and reliable option in patients with persistent vernal keratoconjunctivitis. Further investigations are necessary to determine its effect on relapses and how long it can keep this disorder under control.

Key words: Cyclosporin A, vernal keratoconjunctivitis, ocular inflammation

Alındığı tarih: 22.11.2015

Kabul tarihi: 01.03.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Gönen Başer, 1429 Sok. No: 1/3, Alsancak-35220-İzmir
e-mail: drgonenbaser@gmail.com

GİRİŞ

Vernal keratokonjunktivit (VKK), konjunktivanın kronik yangısal bir hastalığıdır. Genellikle erkek çocuklarında daha yaygındır ve yaşamın ilk iki dekadında daha sık görülür. Tanı klinik bulgular ve semptomatik olarak konur. Hastalığın yakınmaları yoğun kızarıklık, batma ve kaşıntı ve fotofobidir. En önemli,

bulguları yoğun konjunktival hiperemi, üst tarsal konjunktivada “kaldırım taşı” görünümü, Trantas noktaları, yüzeysel keratopati ve mukus deşarjıdır⁽¹⁻³⁾.

VKK’li hastaların papillarında mast hücreleri, eozinofil, nötrofil ve T lenfositleri gibi yangısal hücreler saptanmıştır. Bu nedenle, mast hücrelerince oluşturulan ve immunoglobulin E’nin (IgE) aracılık ettiği allerjik yanıtta ek olarak eozinofil ve T lenfositler

tarafından oluşturulan gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunun da patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir ^(4,5). Bununla birlikte, hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Daha eski yayınlarda topikal anti inflamatuvar ve antialerjik göz damlaları VKK'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır ⁽³⁾. Topikal mast hücre stabilizatörleri ve antihistaminik göz damlalarının hastalığın semptomlarının gerilemesinde ve hasta yakınmalarının azalmasında etkili olduğu bildirilmiştir. Topikal steroidler oldukça etkilidir, ancak steroide duyarlı hastalarda göz içi basıncını (GİB) arttırabilir, katarakta neden olabilir ve yerel immunsupresyon nedeniyle enfeksiyon riskini arttırabilir ⁽⁶⁾.

Siklosporin A'nın, %0,05'lik dozda Th2 lenfosit proliferasyonunu ve İnterlökin 2 (IL2) üretimini bloke ederek, oküler inflamasyonu baskılamada etkili olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda mast hücrelerinden ve bazofil hücrelerden histamin deşarjını inhibe eder ve İnterlökin 5 (IL-5) üretimini azaltarak konjunktivada eozinofil hücre göçünü durdurduğu da düşünülmektedir ⁽⁶⁾.

Biz bu çalışmamızda, dirençli VKC olgularında uyguladığımız topikal Siklosporin A tedavisinin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Nisan 2015 ile Ağustos 2015 döneminde Batıgöz Göz Sağlığı Merkezi ile Özel Deniz Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen 7 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar daha önce farklı tedavi kurumlarında tedavi edilmişler ancak yakınmaları geçmemişti. Hastaların görme keskinlikleri, ön ve arka segment muayeneleri detaylı olarak yapıldı. Göz içi basınçları (GİB) değerlendirildi. Hastalar ilk muayeneden 1 hafta sonra ilk kontrole çağırıldı. Bundan iki hafta sonra ikinci kontrolleri yapıldı daha sonra bir aylık aralarla takiplerine devam edildi.

Daha önce topikal veya sistemik Siklosporin A tedavisi almış, otoimmün hastalığı bulunan, göz cerrahisi geçirmiş hastalar değerlendirme kapsamına alınmadı.

Hastalara standart olarak %0,05'lik Siklosporin A damla 2x1 ve prezervan içermeyen yapay gözyaşı damlaları verildi. Tedaviye her olguda 6 ay devam edildi. Daha önce antialerjik ve steroid içeren göz damlaları kullanılmış olduğundan hastaların steroide bağlı oluşabilecek herhangi bir yan etkiye maruz kal-

maması için daha önce kullandığı damlalar kesildi. Göziçi inflamatuvar, sistemik bağ dokusu hastalığı bulunan veya daha önce herhangi bir nedenle Siklosporin A kullanmış hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

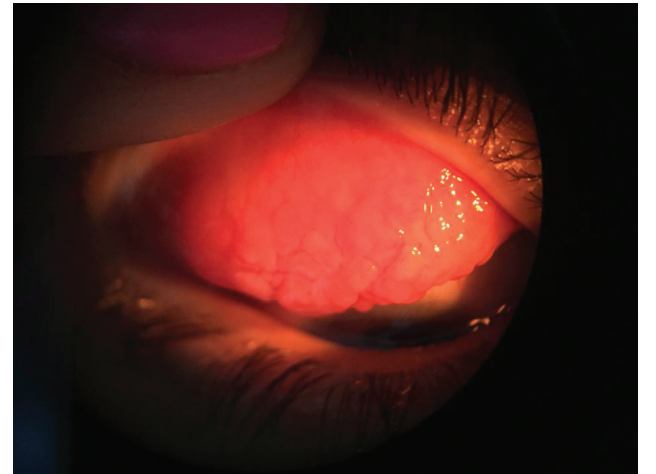
BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan hastaların yaş ortalaması 12.7±3.4 (10-17) olup, tümü erkekti. Hastaların bir hafta sonra yapılan kontrollerinde subjektif yakınmalarında azalma mevcuttu. Kapak konjunktivasında kaldırım taşı görünümü hâlen mevcut olmakla birlikte bulber konjunktivada hiperemi azalmış idi.

Hastaların bir ay sonra yapılan kontrollerinde subjektif yakınmalar neredeyse kaybolmuş olup, kapak konjunktivasında da papiller hipertrofi hâlen mevcut olmakla birlikte, kaldırım taşı görünümü kaybolmaya başlamıştı. Korneada punktat epitel defektleri kaybolmuştu.

Üçüncü ayın sonunda hastaların subjektif yakınmaları tamamen kaybolmuştu. Kapak konjunktivasında "kaldırım taşı" görünümü neredeyse kaybolmuştu. Halen folliküler hipertrofi mevcut idi, ancak vernal konjunktivitte tipik olarak rastlanılan "kaldırım taşı" görünümü kaybolmuştu.

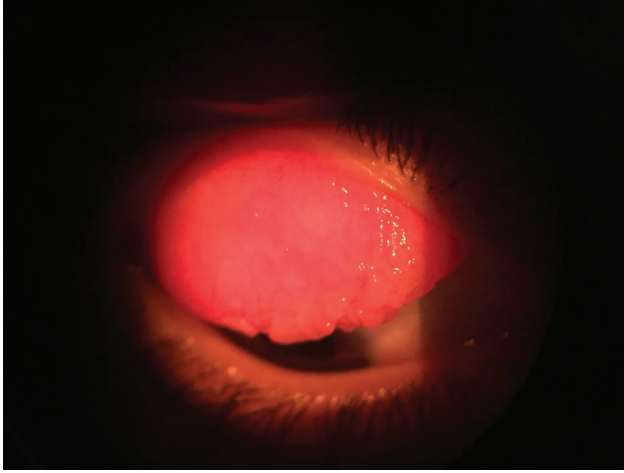
Yedi hastanın altı aylık tedavisi tamamlandığında tedaviler kesildi iki hastanın tedavisi hâlen devam etmektedir.



Resim 1. Vernal Konjunktivitli olgunun göz kapağı altında kaldırım taşı görünümü.

TARTIŞMA

VKK tedavisi hastalığın seyrine göre farklılıklar göstermektedir. Hafif olgularda mast hücre stabilite-



Resim 2. Aynı olgunun tedavinin birinci ayında göz kapak altı görünümü.

zörleri yeterli olmakta iken, limbal veya papiller inflamasyonu olan orta dereceli olgularda tedaviye hafif steroid damlaları eklenmektedir (7). “Kaldırım taşı” görünümü, limbal yetmezli ve korneal tutulumun geliştiği ağır olgularda ise potent etkili topikal steroid tedavi, lubrikan gözyaşı damlaları ve Siklosporin A kullanımı endikedir (8). Ancak tedavisi süresinin uzun olması steroide bağlı yan etkileri ortaya çıkma olasılığını arttırmakta ve uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır. Görmeyi tehdit eden refrakter VKK olgularının sistemik veya topikal immunosupresif tedaviden yarar gördüğü literatürde bildirilmiştir (9).

Biz hastalarımızın subjektif yakınmalarında bir ay içerisinde önemli oranda rahatlama meydana geldiğini gözlemledik. Üç ayın sonunda ise limbus çevresindeki inflamasyonun ve kapak altındaki yoğun hipertrofinin çok azaldığını gördük. Ben Ezra ve ark. (10) yaptıkları bir çalışmada, tedavi sürecinde hastaların %86’sının tedaviye çok hızlı yanıt verdiğini, bu dönemde kortikosteroid tedavisine ara verebildiklerini ve hastaların bu tedaviyi iyi tolere edebildiğini bildirmiştir. Gupta ve ark. (11) plasebo kontrollü olarak yaptıkları çalışmada, 3 ay sonunda Siklosporin A alan hasta grubunda 7 gün sonra tedaviye yanıt alındığını bildirmiştir. Yine çift kör, plasebo kontrollü 24 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, iki hafta sonunda topikal olarak uygulanan %2’lik siklosporin A tedavisine yanıt alındığı bildirilmiştir (12).

Çalışmamızın zayıf yönleri, retrospektif oluşu ve olgu sayısının düşüklüğüdür. Bununla beraber, tüm hastalarımızda tedaviye olumlu yanıt almış olmamız, bu tedavinin uygulanabilir olduğunu bize düşündürmektedir.

Ağır VKK olgularında topikal antihistaminik ve steroid tedavisi çoğu zaman yetersiz kalmaktadır (13). Bu hastalar, hastalığın hafif nöks dönemlerinde steroid tedavisinden yarar görse de, bu tedavinin bilinen etkilerinden dolayı uzun süre kullanımı tercih edilmemektedir. Kendi hastalarımız ve literatürde belirtildiği gibi VKK hastaları topikal ve hatta sistemik Siklosporin A tedavisinden yarar görmektedir. Burada önemli olan, sorunun tedavi kesildikten sonra hastalığın ne sıklıkta, şiddette ve sürede nöks ettiği. Sonuç olarak, tedaviye dirençli VKK olgularında topikal Siklosporin A tedavisinin şu an için yararlı ve yeterli olduğunu düşünüyoruz. Daha uzun süreli ve prospektif olarak bu tedavinin özellikle nöksler açısından değerlendirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Spadavecchia L, Fanelli P, Tesse R, Brunetti L, Cardinale F, Bellizzi M, et al. Efficacy of 1.25% and 1% topical cyclosporine in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:527-532. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00427.x>
2. Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye (London)* 2004;18:345-351. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.eye.6700675>
3. Mantelli F, Santos MS, Petitti T, Sgrulletta R, Cortes M, Lambiase A, Bonini S. Systematic review and metaanalysis of randomised clinical trials on topical treatments for vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1656-1661. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2007.122044>
4. Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:319-339. [http://dx.doi.org/10.1016/S1350-9462\(02\)00006-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1350-9462(02)00006-X)
5. Miyoshi T, Fukagawa K, Shimamura S, Fujishima H, Takano Y, Takamura E, et al. Interleukin-8 concentrations in conjunctival epithelium brush cytology samples correlate with neutrophil, eosinophil infiltration, and corneal damage. *Cornea* 2001;20:743-747. <http://dx.doi.org/10.1097/00003226-200110000-00014>
6. Keklikci U, Dursun B, Cingu AK. Topical cyclosporine a 0.05% eyedrops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis - randomized placebo-controlled trial. *Adv Clin Exp Med* 2014;23:455-61. <http://dx.doi.org/10.17219/acem/37145>
7. Leonardi A. Emerging drugs for ocular allergy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10:505-20. <http://dx.doi.org/10.1517/14728214.10.3.505>
8. Kiliç A, Gürler B. Topical 2% cyclosporine A in preservative-free artificial tears for the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol* 2006;41:693-8. <http://dx.doi.org/10.3129/i06-061>
9. Gokhale NS, Samant R, Sharma V. Oral cyclosporine therapy for refractory severe vernal keratoconjunctivitis. *Indian J Ophthalmol* 2012;60:220-3. <http://dx.doi.org/10.4103/0301-4738.95878>
10. BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M, Cohen E. Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1986;101:278-282. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394\(86\)90819-6](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(86)90819-6)
11. Gupta V, Sahu PK. Topical cyclosporin A in the management of vernal conjunctivitis. *Eye (London)* 2001;15:39-41. <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2001.10>
12. Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:298-303. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61958-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61958-8)
13. Karataş MÇ, Özkale Y, Yaycıoğlu RA, Sızmaz S, Pelit A, Metindoğan S, et al. Efficacy of Topical 0.05% Cyclosporine Treatment in Children with Severe Vernal Keratoconjunctivitis. *Turk J Pediatr* 2014;56:410-7.